

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СТОПЕРАН

(STOPERAN®)

Склад:

діюча речовина: loperamide;

1 капсула містить лоперамиду гідрохлориду 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат;

капсула: желатин, хіноліновий жовтий (E 104), еритрозин (E 127), патентований синій V (E 131), титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом сірого кольору і ковпачком блакитного кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника. Засоби, що пригнічують перистальтику. Лоперамід. Код АТХ А07D А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лоперамиду гідрохлорид зв'язується з опіатними рецепторами кишкової стінки. Внаслідок цього зменшується вивільнення ацетилхоліну та простагландинів, через що знижується пропульсивна перистальтика та збільшується час проходження вмісту через травний тракт, а також здатність стінок кишечника до абсорбції рідини. Лоперамиду гідрохлорид збільшує тонус анального сфінктера, знижуючи тим самим нетримання калових мас та позиви до дефекації.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Більша частина лоперамиду, прийнятого внутрішньо, абсорбується з кишечника, але в результаті інтенсивного метаболізму першого проходження системна біодоступність становить приблизно 0,3 %.

Розподіл. Результати досліджень щодо розподілу лоперамиду у щурів показують високу

афінність щодо стінки кишечника з переважним зв'язуванням із рецепторами поздовжнього шару м'язової оболонки. Зв'язування лоперамідом з білками становить 95 %, головним чином з альбуміном. Доклінічні дані показали, що лоперамід є субстратом Р-глікопротеїну.

Метаболізм. Лоперамід майже повністю екстрагується печінкою, де він переважно метаболізується, кон'югується та екскретується з жовчю. Окисне N-деметилування є основним метаболічним шляхом лоперамідом, цей процес опосередкований головним чином ізоформами CYP3A4 та CYP2C8. Внаслідок цього дуже інтенсивного ефекту першого проходження через печінку концентрація незміненого лікарського засобу у плазмі крові залишається дуже низькою.

Елімінація. Період напіввиведення лоперамідом у людей становить приблизно 11 годин з діапазоном 9-14 годин. Екскреція незміненого лоперамідом та його метаболітів відбувається в основному з калом.

Популяція пацієнтів дитячого віку. Фармакокінетичні дослідження популяції пацієнтів дитячого віку не проводилися. Очікується, що фармакокінетична поведінка лоперамідом та взаємодії лікарських засобів із лоперамідом будуть аналогічні тим, що спостерігаються у дорослих.

-

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років.

Симптоматичне лікування гострих епізодів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечника (СПК), у дорослих пацієнтів після встановлення первинного діагнозу лікарем.

Протипоказання.

- Відома підвищена чутливість до лоперамідом гідрохлориду або до будь-якого з компонентів препарату.
- Дитячий вік до 12 років.
- Гостра дизентерія, що характеризується наявністю крові у випорожненнях та підвищеною температурою тіла.
- Гострий виразковий коліт або псевдомембранозний коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії.
- Бактеріальний ентероколіт, спричинений мікроорганізмами родин *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.

Не слід застосовувати Стоперан, якщо треба уникнути пригнічення перистальтики, через можливий ризик виникнення значних ускладнень, включаючи кишкову непрохідність, мегаколон та токсичний мегаколон.

Необхідно негайно припинити прийом препарату, якщо розвивається запор, здуття живота або кишкова непрохідність.

Не застосовувати препарат пацієнтам із рідкісними вродженими формами непереносимості фруктози, порушенням всмоктування глюкози-галактози або дефіцитом сахарози-ізомальтази.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про випадки взаємодії з лікарськими засобами, що мають подібні фармакологічні властивості. Лікарські засоби, що чинять пригнічувальну дію на центральну нервову систему (ЦНС), не слід застосовувати одночасно зі Стопераном дітям.

Одночасне застосування лопераміду (в дозі 16 мг) разом із препаратами-інгібіторами Р-глікопротеїнів (хінідин, ритонавір) призводило до підвищення рівня лопераміду в плазмі крові у 2-3 рази. Клінічна значущість зазначеної фармакокінетичної взаємодії при застосуванні лопераміду в рекомендованих дозах (від 2 мг до 16 мг) невідома.

Супутне застосування лопераміду (4 мг одноразово) та ітраконазолу, інгібітора CYP3A4 та Р-глікопротеїну призводило збільшення концентрації лопераміду у плазмі крові у 3-4 рази. У цьому ж дослідженні інгібітор CYP2C8 гемфіброзил підвищував вміст лопераміду приблизно у 2 рази. Комбіноване застосування ітраконазолу та гемфіброзилу призводило до збільшення максимального вмісту лопераміду в плазмі крові у 4 рази та збільшення загальної експозиції в плазмі крові у 13 разів. Це підвищення не було пов'язане із впливом на ЦНС, що визначався за допомогою психомоторних тестів (тобто суб'єктивна сонливість та тест на заміну цифрових символів).

Супутне застосування лопераміду (16 мг одноразово) та кетоконазолу, інгібітора CYP3A4 і Р-глікопротеїну призводило до підвищення концентрації лопераміду у плазмі крові у 5 разів. Це підвищення не було пов'язане зі збільшенням фармакодинамічних ефектів, що визначалося за допомогою пупілометрії.

Супутне лікування десмопресином для перорального застосування призводило до підвищення концентрації десмопресину у плазмі крові у 3 рази, вірогідно, внаслідок повільнішої моторики шлунково-кишкового тракту.

Очікується, що лікарські засоби з аналогічними фармакологічними властивостями можуть підсилювати дію лопераміду, а лікарські засоби, які прискорюють проходження їжі через шлунково-кишковий тракт, можуть знижувати його дію.

Особливості застосування.

Лікування діареї лікарським засобом Стоперан має лише симптоматичний характер. Якщо можна визначити етіологію захворювання (або зазначено, що потрібно це зробити), то, якщо є можливість, слід проводити специфічне лікування.

Найважливішим заходом при гострій діареї є попередження або відновлення втрати рідини та електролітів. У хворих на гостру діарею, особливо у дітей, ослаблених пацієнтів, людей літнього

віку може розвинутися зневоднення організму та порушення електролітного балансу. У таких випадках необхідним є застосування замісної терапії для поповнення рідини й електролітів.

Застосування препарату не замінює введення відповідної кількості рідини та відновлення електролітів.

Оскільки стійка діарея може свідчити про потенційно більш серйозні стани, лікарський засіб не слід застосовувати тривалий час, поки причина діареї не буде досліджена.

При гострій діареї, коли не спостерігається клінічне поліпшення протягом 48 годин, застосування лоперамиду гідрохлориду слід припинити і звернутися до лікаря.

Пацієнтам зі синдромом набутого імунodefіциту (СНІД), які приймають Стоперан при діареї, необхідно негайно припинити лікування при появі перших ознак здуття живота. Існують окремі повідомлення про випадки кишкової непрохідності з підвищеним ризиком появи токсичного мегаколону у пацієнтів, хворих на СНІД, з інфекційним колітом як вірусного, так і бактеріального походження при лікуванні лоперамиду гідрохлоридом.

Зловживання лоперамідом або неправильне його застосування як опіоїдного замінника було описано в осіб із опіоїдною залежністю.

Цей лікарський засіб необхідно з обережністю призначати хворим із порушеннями функції печінки, оскільки через уповільнення метаболізму першого проходження він може призвести до відносного передозування, що може спричинити токсичне ураження ЦНС.

Лікарські засоби, що подовжують час проходження, можуть призвести до розвитку токсичного мегаколону у пацієнтів цієї групи. Забороняється застосування лоперамиду у ситуаціях, коли слід уникати пригнічення перистальтики через ризик серйозних наслідків, таких як мегаколон і токсичний мегаколон.

Для лоперамиду не характерні виражені кардіологічні ускладнення в межах діапазону терапевтичних концентрацій. Але при суттєвому перевищенні цих значень (до 47 разів) лоперамід демонструє кардіологічні ускладнення: пригнічення калієвого (hERG) та натрієвого потоків і аритмії на тваринних моделях *in vivo* та *in vitro*.

Кардіологічні ускладнення, включаючи пролонгацію QT та *torsades de pointes*, були зареєстровані у зв'язку з передозуванням. Також були зафіксовані летальні випадки. Передозування може викрити наявний синдром Бругади. Пацієнти не повинні перевищувати рекомендовану дозу препарату та/або застосовувати його довше рекомендованого періоду.

Зважаючи на те, що лоперамід добре метаболізується та лоперамід і його метаболіти виводяться з фекаліями, зазвичай не потрібно коригувати дозу лоперамиду для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Оскільки препарат містить лактозу, його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Якщо препарат приймати для контролю нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечника (СПК), що був попередньо діагностований лікарем, і клінічного покращення не спостерігається протягом 48 годин, потрібно припинити застосування лоперамиду гідрохлориду та звернутися до лікаря. Також слід звернутися до лікаря, якщо характер симптомів змінився або повторювані напади діареї тривають більше двох тижнів.

Для лікування гострих нападів діареї, зумовленої СПК, Стоперан слід приймати лише якщо лікар попередньо діагностував це захворювання.

У зазначених нижче випадках препарат не слід застосовувати без попередньої консультації з лікарем, навіть якщо відомо про наявність СПК:

- вік пацієнта від 40 років і з моменту останнього нападу СПК минув деякий час;
- вік пацієнта від 40 років і цього разу симптоми СПК відрізняються;
- нещодавня кровотеча з кишечника;
- тяжкий запор;
- нудота або блювання;
- втрата апетиту або зменшення маси тіла;
- утруднене або болісне сечовипускання;
- гарячка;
- нещодавня подорож за кордон.

У випадку виникнення нових симптомів, погіршення симптомів або якщо симптоми не покращилися протягом двох тижнів, слід звернутися до лікаря.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування препарату під час вагітності у людини не встановлена, хоча з досліджень на тваринах немає жодних ознак того, що лопераміду гідрохлорид має будь-які тератогенні або ембріотоксичні властивості.

Як і для всіх лікарських засобів, не рекомендується застосовувати Стоперан під час вагітності, особливо протягом I триместру вагітності.

Період годування груддю

Оскільки незначна кількість лопераміду може з'являтися в грудному молоці, препарат не рекомендовано застосовувати у період годування груддю.

У зв'язку з цим вагітним і жінкам, які годують дитину груддю, слід рекомендувати звернутися до свого лікаря для одержання відповідного лікування.

Фертильність

Ефект на фертильність людини не оцінювали.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Можливі втрата свідомості, депресивний рівень свідомості, підвищення стомлюваності, запаморочення або сонливості при синдромі діареї під час застосування лоперамиду гідрохлориду. Тому рекомендується з обережністю приймати цей препарат при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Стоперан не призначений для початкової терапії серйозної діареї, що супроводжується зниженням рівня рідини та електролітів. Зокрема у дітей цю втрату бажано компенсувати завдяки призначенню замісної терапії парентерально або перорально.

Капсули слід приймати, запиваючи рідиною.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років

Початкова доза – 2 капсули (4 мг), у подальшому застосовують по 1 капсулі (2 мг) після кожного наступного рідкого випорожнення. Звичайна доза становить 3-4 капсули (6-8 мг) на добу. Максимальна добова доза при гострій діареї не повинна перевищувати 6 капсул (12 мг).

Симптоматичне лікування гострих нападів діареї, зумовленої СПК, у дорослих віком від 18 років після встановлення первинного діагнозу лікарем

Початкова доза становить 2 капсули (4 мг), у подальшому слід приймати по 1 капсулі (2 мг) після кожного випадку рідких випорожнень або згідно з попередніми рекомендаціями лікаря. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 6 капсул (12 мг).

При гострій діареї, якщо протягом 48 годин не спостерігається клінічного поліпшення, прийом Стоперану слід припинити.

Застосування для лікування хворих літнього віку

Не потрібна корекція дози для пацієнтів літнього віку.

Застосування при порушенні функції нирок

Не потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Застосування при порушенні функції печінки

Хоча фармакокінетичні дані про дію препарату в пацієнтів із порушеннями функції печінки відсутні, таким пацієнтам Стоперан слід застосовувати з обережністю через уповільнення у них метаболізму першого проходження.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 12 років для симптоматичного лікування гострої діареї.

Передозування.

Симптоми

У випадку передозування (включаючи відносно передозування внаслідок порушення функції печінки) може виникати пригнічення ЦНС (ступор, порушення координації, сонливість, міоз, напруження м'язів, пригнічення дихання), запор, затримка сечовипускання та комплекс симптомів, подібних до кишкової непрохідності. Діти та дорослі пацієнти з порушеннями функції печінки більш чутливі до впливу на ЦНС у зв'язку з тим, що у них гематоенцефалічний бар'єр ще не функціонує повною мірою.

У пацієнтів, які перевищили дози лопераміду, спостерігалось подовження інтервалу QT та QRS-зубців на електрокардіограмі, інші серйозні шлуночкові аритмії, включаючи *torsades de pointes* (типу «пірует»), зупинка серця та синкоп. Також були зафіксовані летальні випадки.

Зловживання, неправильне застосування та /або навмисне передозування з надмірно великими дозами лопераміду може призвести до синдрому Бругада.

Лікування

У випадку передозування пацієнту слід негайно звернутися до лікаря. У разі передозування необхідно розпочати моніторинг інтервалу QT. Якщо з'являються симптоми передозування з боку ЦНС, як антидот можна застосувати налоксон. Оскільки тривалість дії лопераміду довші за налоксон (1-3 години), може знадобитися повторне призначення налоксону. Для виявлення можливого пригнічення ЦНС хворий має перебувати під ретельним наглядом не менше 48 годин. Також слід провести симптоматичну терапію (промивання шлунка, призначення активованого вугілля).

Побічні реакції.

Дорослі та діти віком від 12 років

Побічні реакції у пацієнтів із гострою діареєю

Побічні ефекти, що виникали з частотою 1 % або більше, про які повідомлялося, що вони часто виникають у хворих, які приймали лопераміду гідрохлорид, і у хворих, які приймали плацебо: запор, нудота, головний біль.

Побічні ефекти, що виникали з частотою 1 % або більше, про які найбільше повідомлялося у пацієнтів, які приймали плацебо, порівняно з пацієнтами, які приймали лопераміду гідрохлорид: сухість у роті, метеоризм, спазми і коліки в животі, біль та дискомфорт у животі, блювання, диспепсія, запаморочення, висипання.

Побічні реакції у пацієнтів із хронічною діареєю

Побічні реакції, що виникали з частотою 1 % або більше, про які повідомлялося, що вони часто виникають у хворих, які приймали лопераміду гідрохлорид, і у хворих, які приймали плацебо: запор та запаморочення.

Побічні ефекти, що виникали з частотою 1 % або більше, про які найбільше повідомлялося у пацієнтів, які приймали плацебо, порівняно з пацієнтами, які приймали лопераміду

гідрохлорид: запаморочення, нудота, блювання, головний біль, відчуття здуття, біль у шлунку, спазми і коліки в животі.

Побічні ефекти, що спостерігалися у 76 контрольованих і неконтрольованих дослідженнях у пацієнтів із гострою або хронічною діареєю, що виникали з частотою 1 % або більше у пацієнтів в усіх дослідженнях: нудота, запор та спазми в животі.

Постмаркетинговий досвід

Спостерігалися наступні побічні ефекти лопераміду, про які надійшли спонтанні повідомлення (розташовані за частотою виникнення):

дуже часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості^a, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок^a) та анафілактоїдні реакції^a.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість; рідко – порушення координації^a, втрата свідомості^a, пригнічення свідомості^a, артеріальна гіпертензія^a, ступор^a.

З боку органів зору: рідко – міоз^a.

З боку травного тракту: часто – запор, здуття живота, нудота; нечасто – біль та дискомфорт у животі, сухість у роті, біль у верхній частині живота, блювання, диспепсія; рідко – кишкова непрохідність^a (включаючи паралітичну кишкову непрохідність), мегаколон^a (включаючи токсичний мегаколон^b), відчуття розтягнення живота; невідомо – гострий панкреатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання; рідко – ангіоневротичний набряк^a, бульозні висипання^a, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, мультиформну еритему та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), кропив'янку^a, свербіж^a.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – затримка сечі^a.

Загальні розлади: дуже рідко – підвищена втомлюваність^a.

^aЦі побічні реакції включені на основі постмаркетингових повідомлень щодо застосування лопераміду гідрохлориду. Оскільки з постмаркетингових повідомлень неможливо відрізнити побічні реакції при гострих або хронічних захворюваннях, або застосуванні дорослим чи дітям, частота побічних реакцій оцінена на основі даних усіх клінічних досліджень застосування лопераміду гідрохлориду, включаючи дослідження у дітей віком до 12 років (N = 3683).

^bДив. розділ «Особливості застосування».

У переліку побічних явищ, про які повідомлялося під час проведення клінічних досліджень і за час постмаркетингових досліджень, найчастіше зустрічалися симптоми, характерні для діарейного синдрому (абдомінальний біль/дискомфорт, нудота, блювання, сухість у роті, відчуття підвищеної втомлюваності, сонливість, запаморочення, запор та метеоризм). Тому дуже важко відрізнити ці симптоми та прояви побічних ефектів.

Неклінічні оцінки *in vitro* та *in vivo* лопераміду вказують на відсутність виражених кардіологічних ускладнень у межах діапазону терапевтичних концентрацій, а також при значному перевищенні цих значень (до 47 разів). Однак при надзвичайно високих концентраціях, пов'язаних із передозуванням, лоперамід має електрофізіологічний вплив на серце та демонструє кардіологічні ускладнення: пригнічення калієвого (hERG) та натрієвого потоків та аритмії.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 або 8 капсул у блістері, по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

ТОВ ЮС Фармація/US Pharmacia Sp. z o.o.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Зембицка 40, 50-507 Вроцлав, Польща/Ul. Ziebińska 40, 50-507 Wrocław, Poland.

Заявник.

Юнілаб, ЛП/Unilab, LP.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

966 Хангерфорд Драйв, офіс 3Б, Роквіль, МД 20850, США/

966 Hungerford Drive, Suite 3B, Rockville, MD 20850, USA.